

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 303 547**

A1

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

⑫

**N° 76 06963**

⑤4 Dérivés de l'isoquinoléine.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). **A 61 K 31/47; C 07 D 217/24.**

②2 Date de dépôt ..... **11 mars 1976, à 15 h 8 mn.**

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 13 mars 1975, n. 10.534/1975 au nom de Roche Products Limited.*

④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... **B.O.P.I. — «Listes» n. 41 du 8-10-1976.**

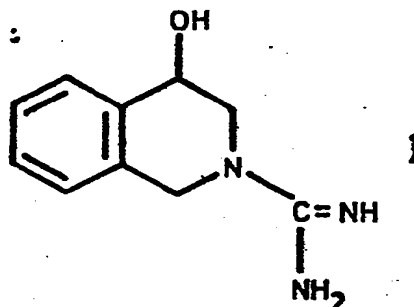
⑦1 Déposant : **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, Société anonyme, résidant en Suisse.**

⑦2 Invention de : **Robert John Francis et John Glyn Allen.**

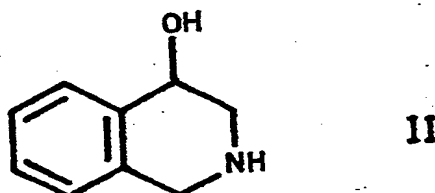
⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : **Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.**

La présente invention concerne la 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine de formule



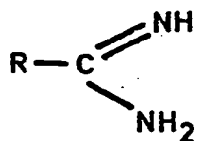
des sels d'addition d'acides de cette amidine, ainsi qu'un  
5 procédé pour la préparation de celle-ci, caractérisé en ce  
qu'on fait réagir de la 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquino-  
léine de formule



ou un sel d'addition d'acide de cette amine avec un composé  
10 donneur de groupe amidino, et convertit, le cas échéant, un  
sel d'addition d'acide obtenu en un autre sel d'addition d'a-  
cide ou en la base libre, et la base libre en un sel d'addition  
d'acide.

La 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine employée  
15 comme composé de départ de formule II est un composé connu  
qui peut par exemple être préparé par réaction d'aldéhyde  
o-phthalique avec du nitrométhane en présence de carbonate de  
sodium anhydre et soumet à réduction, au moyen d'oxyde de  
platine, le lactol du 2-(1-hydroxy-2-nitroéthyl)-benzaldéhyde  
20 résultant.

Une mise en oeuvre préférée du procédé consiste à faire  
réagir l'amine de formule II avec un sel d'addition d'acide  
d'un dérivé d'urée de formule générale



III

dans laquelle R représente un groupe alcoyl-  
mercapto ou alcoxy,

pour obtenir le sel d'addition d'acide correspondant de la  
5 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine de  
formule I.

Parmi les sels d'addition d'acides du dérivé d'urée  
de formule générale III, les sels d'addition d'acides de  
S-(alcoyle inférieur)-isothio-urée ou d'o-(alcoyle inférieur)-  
10 pseudo-urée sont préférés.

Le terme "alcoyle inférieur" couvre des groupes alcoyle  
non ramifiés ou ramifiés contenant de préférence de 1 à 6  
atomes de carbone, par exemple méthyle, éthyle, propyle,  
isopropyle etc.

15 On fait réagir l'amine de formule II avec le sel d'ad-  
dition d'acide du dérivé d'urée de formule générale III, de pré-  
férence en présence d'un solvant inerte. Comme solvants, on  
peut par exemple employer l'eau, un solvant organique anhydre  
et miscible à l'eau, par exemple un alcanol inférieur tel que  
20 le méthanol ou l'éthanol, l'eau étant préférée.

La température et la pression ne sont pas critiques. La  
réaction peut être effectuée aussi bien à la température ambiante  
que dans un domaine de températures supérieur ou inférieur à  
la température ambiante et également à la pression atmosphérique  
25 ou à une pression supérieure ou inférieure à celle-ci.

Si on emploie comme produit de condensation un sel  
d'addition d'acide d'une pseudo-urée de S-(alcoyle inférieur),

on fera réagir les partenaires de réaction de préférence dans un intervalle de températures compris entre 20 et 100°, notamment 25-30°, et à la pression atmosphérique.

On peut aussi faire réagir l'amine de formule II ou l'un  
5 de ses sels d'addition d'acides avec du cyanamide pour obtenir le dérivé d'isoquinoléine de formule I, et ce, en présence ou en l'absence d'un solvant. On peut par exemple condenser un sel d'addition d'acide de l'amine par simple fusion avec du cyanamide. Toutefois, on effectuera cette réaction en  
10 présence d'un solvant organique, inerte, polaire, par exemple un hydrocarbure aromatique tel que le toluène ou le xylène.

Si on emploie un hydrocarbure aromatique, il est conseillé de chauffer le mélange réactionnel, par exemple jusqu'à  
15 un intervalle de températures compris entre 100° et la température d'ébullition du mélange réactionnel, de préférence jusqu'à la température de reflux du mélange réactionnel.

Cependant, la réaction avec du cyanamide peut aussi être  
20 effectuée dans un autre solvant, par exemple l'eau, dans un alcool aqueux par exemple le méthanol ou l'éthanol, ou aussi dans un acide alcanecarboxylique inférieur aqueux.

La conversion d'un sel d'addition d'acide de l'amidine de formule I obtenue en la base libre ou en un autre sel  
25 d'addition d'acide peut se faire de manière connue. La conversion d'une base libre de formule I obtenue en un sel d'addition d'acide peut être effectuée par des moyens connus.

La 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine  
30 de formule I obtenue forme des sels d'addition d'acides avec des acides aussi bien inorganiques qu'organiques. Les sels d'addition d'acides inorganiques ou organiques thérapeutiquement compatibles sont préférés, par exemple les sels d'addition

d'acides avec les acides chlorhydrique, bromhydrique ou sulfurique, ainsi qu'avec les acides méthanesulfonique, éthanesulfonique, p-toluènesulfonique, benzènesulfonique, acétique, tartrique, maléique, malique, benzoïque, salicylique ou ascorbique.

La 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine de formule I et les sels d'addition d'acides de ce composé sont dotés de propriétés hypotensives.

Les composés de la présente invention peuvent donc être utilisés en tant que médicaments, en médecine humaine et/ou vétérinaire, et sont en particulier utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle sous toutes ses formes. La 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine de formule I et ses sels d'addition d'acides thérapeutiquement compatibles peuvent être employés sous forme de préparations pharmaceutiques contenant le dérivé d'isoquinoléine en mélange avec un véhicule pharmaceutique qui peut être organique ou inorganique, solide ou liquide, adapté à l'administration entérale ou parentérale, par exemple l'eau, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, les huiles végétales, les polyalcoylèneglycols, la vaseline, etc. Le cas échéant, les préparations peuvent être stérilisées et/ou contenir des adjuvants, par exemple des agents conservateurs, stabilisants, de mouillage ou d'émulsification. Elles peuvent également contenir des sels régularisant la pression osmotique.

La dose quotidienne de 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine ou de l'un de ses sels d'addition d'acides est d'environ 25 à 500 mg, de préférence 50 et 250 mg. Cette dose peut être prise en une ou plusieurs fois au cours de la journée. La dose de médicament peut varier selon l'état et les besoins du patient.

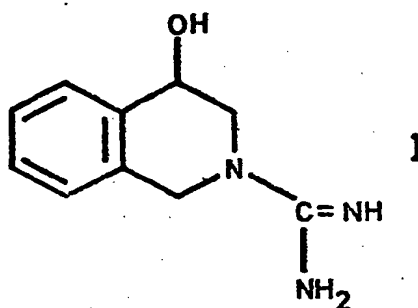
#### Exemple

1,2g de 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine est traité à 20° sous agitation avec une solution de 1,3 g de sulfate de S-méthyl-isothio-urée dans 5 ml d'eau. La tempéra-

ture monte alors à 25-30°. Après peu de temps, du méthyl-  
mercaptan commence à se libérer. Le sulfate de 2-amidino-4-  
hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine cristallisé, qui se  
sépare en 1-2 jours, fond à 264-266°, après recristallisation  
5 dans l'eau.

REVENDEICATIONS

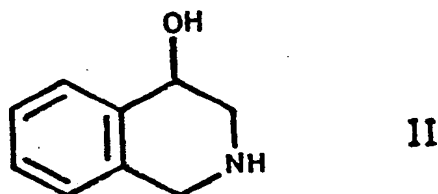
1. 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine  
de formule



et ses sels d'addition d'acides.

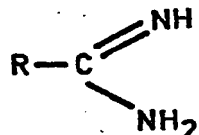
5 2. Sulfate de 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-  
isoquinoléine.

3. Procédé pour la préparation de 2-amidino-4-hydroxy-  
1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine et de sels d'addition d'acide  
de celle-ci, caractérisé en ce qu'on fait réagir de la 4-hydroxy-  
10 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine de formule



ou un sel d'addition d'acide de cette amine, avec un composé  
donneur de groupe amidino et convertit, le cas échéant, un  
sel d'addition d'acide obtenu en un autre sel d'addition  
15 d'acide ou en la base libre, et la base libre en un sel d'ad-  
dition d'acide.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir de la 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec un sel d'addition d'acide d'un dérivé d'urée de formule générale



III

5

dans laquelle R représente un groupe alcoylmercapto ou alcoxy,

pour obtenir un sel d'addition d'acide de 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.

10 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on emploie comme produit de condensation un sel d'addition d'acide d'une S-(alcoyle inférieur)-isothio-urée ou d'une o-(alcoyle inférieur)-pseudo-urée.

15 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir du sulfate de 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine avec de la S-méthyl-isothio-urée pour donner du sulfate de 2-amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine.

20 7. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir de la 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, ou un sel d'addition d'acide de cette amine, avec du cyanamide.

8. Les produits obtenus selon le procédé de l'une des revendications 2 à 7.

25 9. A titre de médicaments nouveaux, les composés selon l'une des revendications 1 et 2.

10. Compositions ayant une action pharmacodynamique, caractérisées en ce qu'elles comprennent un composé selon l'une des revendications



tions 1 et 2, ainsi qu'un véhicule ou support pharmaceutique.

11. Compositions selon la revendication 10, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme d'unités de dosage telles que comprimés, capsules, cachets, suppositoires, ovules, ampoules, etc.

12. Procédé pour la fabrication de préparations ayant une action pharmacodynamique, caractérisé en ce qu'un composé selon <sup>l'une</sup> ~~des~~ revendications 1 et 2 est mélangé, en tant que substance active, avec des supports solides ou liquides, non-toxiques, inertes et thérapeutiquement compatibles, usuellement utilisés dans de telles préparations, et/ou des excipients.

13. Utilisation de composés selon <sup>l'une</sup> ~~des~~ revendications 1 et 2 comme agents pharmaceutiques.

